

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 83

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph, Pierre, Marie VIEILLARD-BARON

Né le 2 Octobre 1927 à AUTUN (S.-&-L.)

Présentée et soutenue publiquement le

LA DÉGÉNÉRESCENCE HÉPATO-LENTICULAIRE

(MALADIE DE WILSON)

ET SES NOUVEAUX ASPECTS

ANATOMOCLINIQUES ET NOSOLOGIQUES

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

Nº

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Joseph, Pierre, Marie VIEILLARD-BARON

Né le 2 octobre 1927 à Autun (S. & L.)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE

(MALADIE DE WILSON)

ET SES NOUVEAUX ASPECTS

ANATOMOCLINIQUES ET NOSOLOGIQUES

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1957.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	PASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	{ Hôtel-Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNÉ
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées) et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R. LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérap. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER(C1) POILLEUX THOMERET VERNE(J M)
Ana. Path.	(Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM
Bactério- logie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. méd.	(JOSEPH POLONOVSKI C1. MOZZICONACCI
Biol. méd.	BOURLIERE		(Melle LEVY CHEYMOL
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J		(BARGETON DEJOURS PARROT
Dermato-syphil.	DUPERRAT		(DJOURNO GOUGEROT
Embryologie	TUCHMANN		(PNEUM. phthis. KREIS
Histologie	(BULLIARD COUJARD N....		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine) légale et du Trav.)	(DEROBERT GAULTIER HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique	(BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Ophtalmo- logie	(		
Orthopédie	(		
Oto-rhino- laryngo.)	(		
Parasito.	(		
Parasito.col.	(		
Pat. chir.	(		

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato	{ CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	HUGUIER		{ BROUET
	LEGER		DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		FAUVERT
	ROUX	Clinique mē.	HAGUENAU
	RUDLER		HAMBURGER
	SICARD		KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... { Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mon Grand-Père,

Dont le souvenir et l'exemple
m'ont soutenu aux heures difficiles et que j'aimerais
tant avoir à mes côtés
aujourd'hui.

A mes chers Parents,

En témoignage de ma plus
profonde affection.

A mes Beaux-Parents,

Avec toute mon affectueuse
sympathie.

A ma Femme,

C'est avec toute ma tendresse
que je lui offre cette vie
médicale.

A mes Enfants,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
d'Angers
et de l'Hôpital de Saumur,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Homage respectueux.

LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE
(MALADIE DE WILSON)
ET SES NOUVEAUX ASPECTS
ANATOMOPATHOLOGIQUES ET NOSOLOGIQUES

-:-

- I -

AVANT-PROPOS

— : —

Les progrès et l'utilisation systématique des examens de laboratoire ont actuellement, dans le classement nosologique des maladies, un retentissement si profond que l'on peut dire qu'il caractérise la clinique contemporaine.

La médecine descriptive, anatomopathologique, qui a connu à la fin du XIXème siècle et au début du XXème siècle un si magnifique essor, dont les cliniciens continuent aujourd'hui à profiter, se double actuellement d'une tendance physiologique, dynamique, qui vient à la fois confirmer et compléter les données classiques de maintes affections.

Confirmer : car il est extrêmement intéressant de constater que même lorsqu'on ne disposait pas des moyens actuels d'investigation, on savait déjà localiser les troubles, au moins sur le plan anatomopathologique, sans pouvoir toujours les expliquer ;

Compléter : car aux lésions organiques, correspondent des troubles fonctionnels que le laboratoire met aujourd'hui en évidence.

Toutes ces réflexions nous sont venues à l'esprit alors que nous étudions un cas d'hyperaminoacidurie qui se révéla être la traduction biologique d'une dégénérescence hépatolenticulaire chez un enfant. Malheureusement, le dossier de cette observation est des plus incomplets, et nous n'avons pu l'utiliser comme nous l'aurions voulu. Au moins a-t-il eu le mérite d'attirer notre attention sur une question très à l'ordre du jour, et qui constitue un exemple très frappant de cette évolution, de ce glissement, d'une maladie très précisément décrite sur le plan lésionnel et qui aujourd'hui se complète d'un syndrome biologique très particulier, sinon pathognomonique pour cette affection.

Il s'agit de la maladie dite de Wilson, du nom de l'auteur de sa description princeps en 1912 : une dégénérescence hépatolenticulaire hérédofamiliale, débutant dans le jeune âge, évoluant progressivement et marquée d'une cirrhose du foie, de lésions dégénératives des ganglions de la base et de la présence d'un anneau cornéen de Kayser-Fleischer. KINNIER WILSON pensait que les manifestations neurologiques pouvaient être provoquées par une substance toxique élaborée par le foie malade. Car il s'agissait de relier entre elles des manifestations en apparence fort indépendantes, au niveau du système nerveux central et au niveau du foie.

Ce n'est que récemment, grâce aux méthodes de dosage qui sont au service du clinicien, que l'on a pu établir le trouble général à l'origine des diverses séries symptomatiques observées, et qui est une

anomalie du métabolisme du cuivre - entraînant des perturbations au niveau des acides aminés, nous le verrons. Les taux de cuivre urinaire et sanguin sont anormalement élevés, de même que les quantités d'acides aminés excrétés dans les urines.

A vrai dire, ces perturbations de l'utilisation du cuivre dans les cas de dégénérescence hépatolenticulaire, avec accumulation excessive de ce métal dans les tissus, avaient déjà été soupçonnées en 1913, mais le rôle décisif de ce trouble ne fut vraiment établi qu'en 1948 avec UZMAN. Cet auteur en collaboration avec DENNY-BROWN, établit que dans tous les cas de dégénérescence hépatolenticulaire il y avait hyperamino-acidurie (celle-ci pouvant par contre se retrouver dans d'autres états pathologiques). L'expérimentation montra en 1948 qu'un régime déficitaire en cuivre entraînait chez l'animal une démyélinisation, ce qui conduisit à doser le cuivre dans les humeurs des malades atteints d'affections neurologiques diverses : ainsi fut établie et confirmée la réalité d'une accumulation du cuivre dans le foie et le cerveau des malades atteints de maladie de Wilson, et pour la première fois on constata l'augmentation d'excrétion urinaire de cuivre, avec baisse de ce métal dans le sang, dans les fèces ; le malade se trouve en bilan positif en ce qui concerne le cuivre.

En outre, deux autres troubles métaboliques ont été constatés dans la dégénérescence hépatolenticulaire :

- l'hyperaminoacidurie, constante selon les recherches de UZMAN en 1948 ;

- une élévation du taux urinaire des peptides dicarboxyliques des acides aminés (UZMAN et HOOD , 1952).

L'hyperacidoaminurie, poursuivait UZMAN, est présente même en l'absence d'atteinte manifeste du foie, et elle ne s'accompagne pas d'une élévation parallèle des acides aminés dans le sang. Elle n'est donc pas secondaire à l'atteinte du foie.

On est donc arrivé devant un problème biochimique et pathogénique : les anomalies du métabolisme du cuivre et de l'excrétion des acides aminés et peptides sont-elles des perturbations métaboliques distinctes, ou bien sont-elles liées entre elles par une relation de causalité ? S'il en est ainsi, quelle est la perturbation primitive responsable ? Actuellement, les opinions divergent encore sur le point de savoir si :

- le cuivre se dépose dans l'organisme par suite d'un trouble de son métabolisme ;

- ou si ce dépôt est secondaire à un trouble du métabolisme des acides aminés.

Du point de vue dogmatique, la dégénérescence hépato-lenticulaire soulève donc maints problèmes étiopathogéniques du plus haut intérêt. Mais du point de vue pratique également, il est nécessaire de préciser le mécanisme physiopathologique qui aboutit à cette affection, et dans la mesure du possible, de savoir s'il est possible de prévenir ou de corriger les perturbations métaboliques qui sont à l'origine de la maladie.

C'est surtout sur le plan pratique que nous nous situerons pour entreprendre la présente étude.

Nous chercherons tout d'abord à replacer la dégénérescence hépato-lenticulaire parmi les diverses hyperaminoaciduries ;

Nous ferons ensuite, de cette affection, une étude anatomoclinique et métabolique, biochimique ;

Nous en indiquerons enfin les éléments de diagnostic, et nous exposerons les principes des essais thérapeutiques qui ont été entrepris.

- II -

LA PLACE DE LA DEGENERESCENCE
HEPATOLENTICULAIRE
DANS LES HYPERAMINOACIDURIES

-:-

Chez l'individu normal, on trouve, mais en très faibles quantités, des acides aminés libres dans le sang et dans l'urine; On admet que le sang contient 30 à 60 mg d'acides aminés par litre, amino-acidémie qui est assurée par les acides aminés absorbés dans le tractus digestif et par ceux qui proviennent des échanges, constants, entre protéines alimentaires et protéines tissulaires. L'aminoacidémie s'élève après chaque prise d'aliments.

La désamination, dégradation des acides aminés des protides du régime, se fait au niveau du foie en quasi-totalité, et seule une petite quantité d'acides passe dans la circulation. La désamination hépatique, fonction de première importance, est assurée par la glande hépatique, alors même qu'elle a perdu son pouvoir fonctionnel dans de fortes proportions, jusqu'à 90 %. Il faut donc arriver à une insuffi-

sance hépatique extrêmement grave pour que l'acidémie s'élève. Dans les urines, le taux d'acides aminés reste faible, la quasi-totalité des acides étant réabsorbée par le tubule rénal à partir du filtrat glomérulaire. On admet que 100 à 300 mg d'acides aminés sont éliminés dans les urines par 24 heures, ce qui représente de 1 à 2 pour 100 de l'azote urinaire total. Pour chaque acide aminé urinaire, on a donné des valeurs assez diverses selon les auteurs. C'est ainsi qu'en 24 heures HIER a fixé les quantités d'acides aminés libres par 24 heures à 5,9 pour l'isoleucine, 9,6 pour la leucine, 33,6 pour la lysine, 7,8 pour l'uréthimine, 16,4 pour la phénylalanine, 24,4 pour la thréonine, 24,6 pour le tryptophane, 4,5 pour la valine, 21,3 pour l'arginine, 188,3 pour l'histidine, 1,3 pour l'acide aspartique, 87,7 pour la cystine et 35,8 pour l'acide glutamique. ECKHARDT a établi pour sa part des chiffres assez différents : 13,8 pour l'isoleucine, 7,2 pour la leucine, 46,8 pour la lysine, 4,4 pour l'uréthimine, 14 pour la phénylalanine, 20,9 pour la thréonine, 12,7 pour le tryptophane, 7,4 pour la valine, 9,5 pour l'arginine, 163 pour l'histidine : STEIN trouve surtout des taux élevés de glutamine et asparagine, glycine, des taux très bas de cystine et d'acide glutamique, avec une élimination globale de 800-1200 mg d'acides aminés libres en 24 heures. Ainsi, déjà à l'état normal, le métabolisme des acides aminés est diversement estimé, ou peut être variable d'un sujet à l'autre. Et cependant, l'élimination est stable, et très peu influencée par la teneur du régime en protides.

Dans certains tableaux anatomopathologiques, l'élimination urinaire des acides aminés devient anormale, ce qui est expliqué par trois mécanismes différents : inondation plasmatique en acides aminés, donc l'hyperaminoacidurie est la conséquence de l'hyperaminoacidémie ; c'est ce qui se produit dans la grande insuffisance hépatique, dans les catabolismes protidiques élevés, chez les cachectiques, les brûlés, les hyperthyroïdiens, les cancéreux généralisés, les malades soumis à la corticothérapie surrénale ; lésion rénale s'opposant à la réabsorption tubulaire ; l'insuffisance rénale se traduit, entre autres, par une hyperaminoacidurie en présence d'une aminoacidémie normale. Les états pathologiques correspondants seront certaines néphrites et pyélonéphrites, les lupo-érythémato-viscérites ; -formes dites primaires, enfin, si l'on admet que les deux premières formes sont secondaires à une lésion hépatique ou rénale. Cette fois, la glande hépatique, le filtre rénal, sont fonctionnellement normaux, l'acido-aminoacidémie est normale, et pourtant le taux des acides aminés libres est très élevé dans l'urine.

Ainsi, on peut distinguer les hyperaminoaciduries secondaires, insuffisance hépatique avancée, états de dénutrition, corticothérapie, hyperthyroïdie, diabète acidosique, dystrophies musculaires, intoxications exogènes, néphropathies avec lésions tubulaires. Dans tous ces cas, les perturbations portent sur tous les acides aminés ; parfois un seul est intéressé, par exemple dans l'histidinurie de la grossesse.

Les hyperaminoaciduries primaires se trouvent dans le syndrome de Toni-Debré-Fanconi dans la dégénérescence hépatolenticulaire. On les retrouve, sous une forme spécifique, dans la cystinurie, l'alcaptonurie, l'oligophrénie phénylpyruvique (BRICK).

On sait que le syndrome de Toni-Debré-Fanconi est une affection hérédofamiliale caractérisée, chez l'enfant, par un nanisme avec rachitisme résistant à la vitamine D, une polydypsie et une polyurie fréquentes, et un syndrome humoral d'hyperaminoacidurie, peptidurie, glycosurie et présence dans les urines de quantités abondantes de phosphore inorganique. L'évolution, grave, se fait vers l'insuffisance rénale, parfois vers la cirrhose du foie.

La cystinurie est une affection hérédofamiliale, elle aussi généralement associée à une élévation du taux de lysine, arginine et ornithine dans les urines. Ici le métabolisme des acides aminés, l'acidoacidémie restent dans les limites normales, l'hyperaminoacidurie spécifique relevant d'un trouble congénital de la réabsorption des trois amino-acides intéressés.

L'alcaptonurie, congénitale, fait apparaître dans les urines l'acide homogentisique ; il existe des dépôts d'un pigment jaune ocre dû à un polymère de l'acide homogentisique. L'oligophrénie phénylpyruvique réside en un trouble du métabolisme de la phénylalanine ; cette affection dite maladie de Fölling, est elle aussi hérédofamiliale.

Enfin, diverses maladies du foie s'accompagnent d'hyperaminoacidurie ; il en est de même de diverses intoxications. La dégénérescence hépatolenticulaire enfin est une hyperaminoacidurie hérédofamiliale, primaire et généralisée, qui frappe les sujets jeunes, et s'associe à des troubles neurologiques, à prédominance striée dans le type Wilson, cérébelleuse dans le type Westphal + Strümpell, et à une cirrhose atrophique du foie et des troubles pigmentaires cutanéomuqueux.

- III -

ETUDE ANATOMOCLINIQUE
DE LA DEGENERESCENCE HEPATOLENTICULAIRE

—;—

Nous envisagerons d'abord les manifestations anatomocliniques de la maladie, pour en étudier ensuite les particularités génétiques, hérédofamiliales.

D'étiologie longtemps obscure, la D.H.L. s'est révélée être, ces dernières années, en rapport avec un trouble métabolique portant à la fois sur les acides aminés et sur le cuivre.

Anatomopathologiquement, le malade atteint de D.H.L. présente des manifestations centrales, une cirrhose hépatique, enfin l'anneau cornéen décrit par KAYSER-FLEISCHER.

Du point de vue cérébral, on trouve des lésions dégénératives plus ou moins diffuses et intenses prédominant au niveau des noyaux gris striés. Cliniquement, chez l'adolescent et chez l'adulte jeune, on a décrit d'une part la maladie de Wilson, d'autre part la maladie de Westphal-Strümpell.

La maladie de Wilson est un syndrome strié dominé par une hypertonie extrapyramidale. Il paraît lié surtout à des lésions nécrotiques, frappe les sujets très jeunes et connaît une évolution plus rapidement sévère que l'autre type. Celui-ci, pseudosclérose de Westphal-Strümpell est un syndrome cérébello-strié, qui se traduit surtout par une hypercinésie complexe d'attitude. Entre les deux formes, il existe des différences d'ordre séméiologique mais aussi d'ordre évolutif puisque dans le type Westphal-Strümpell les lésions consistent surtout en une infiltration macrogliale, l'évolution étant moins rapidement sévère. Les manifestations psychiques ne sont pas rares. Des formes intermédiaires existent entre les deux types extrêmes.

L'atteinte du foie peut, comme les lésions cérébrales, revêtir des formes diverses. Le plus souvent, l'atteinte hépatique demeure cliniquement latente au moins au stade neurologique. Mais on voit d'autres cas dans lesquels l'atteinte hépatique se manifeste dès le début, pour réaliser ensuite un processus de cirrhose chronique bien compensée. Dans la grande majorité des cas, ce sont les manifestations cérébrales qui occupent le devant de la scène, l'atteinte hépatique demeurant muette.

On a rapporté des formes neurologiques pures, des formes uniquement abdominales, avec poussées de nécrose parenchymateuse aiguës ou subaiguës. Ce type évolutif se voit surtout chez les sujets très jeunes, les manifestations abdominales pouvant ouvrir la scène et être suivies des signes nerveux, ou encore, inversement,

ces troubles nerveux n'auront pas le temps de se manifester devant l'évolution hépatique grave et rapidement mortelle. On admet actuellement que le foie est atteint le premier, les phénomènes neurologiques étant secondaires aux perturbations métaboliques. Ces formes, qui s'arrêtent au stade purement hépatique, seraient en faveur de cette conception.

Aux manifestations hépatiques et neurologiques s'ajoutent, pour compléter la triade, des troubles pigmentaires réalisant l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer, occupant la périphérie de la cornée, des deux côtés, et décelé par l'examen biomicroscopique à la lampe à fente, l'anneau étant présent dans 80 % des cas, non seulement au stade neurologique affirmé, mais avant lui et dans les formes hépatiques pures. La pigmentation peut être également cutanée et viscérale. Des documents anatomopathologiques la signalent au niveau du foie et des noyaux gris centraux.

Telle est la triade qui, classiquement, caractérise la dégénérescence hépatolenticulaire ; il faut y ajouter des troubles diversement présents et associés, atteinte de la glycorégulation entraînant une hypoglycémie, une glycosurie rénale, voire un diabète fruste ; des manifestations osseuses du type ostéoporose et fractures pathologiques, avec fréquemment hyperphosphaturie ; lésions sanguines telles qu'anémie, parfois hémolytique, leucopénie avec neutropénie, thrombocytopénie surtout ; des troubles rénaux, albuminurie, cylindrurie, urémie élevée ; des phénomènes de la série endocrinienne enfin, surtout gonadiques.

On verra ces divers symptômes s'associer différemment, quantitativement et qualitativement, pour réaliser des tableaux anatomocliniques divers et cependant reliés entre eux par le syndrome humoral et anatomopathologique.

°°°

Nous avons dit qu'un des aspects les plus curieux des hyperaminoaciduries en général, de la dégénérescence hépatolenticulaire en particulier, était l'apparition hérédofamiliale du tableau anatomoclinique et biologique.

On admet que plus de la moitié des cas (55 %) de dégénérescence hépatolenticulaire sont de type familial et héréditaire, 45 % environ demeurant des cas sporadiques. Sur une fratrie, plusieurs enfants seront atteints de formes typiques de la maladie. Mais par ailleurs, chez ces malades, on trouve des antécédents familiaux et collatéraux réalisant des symptômes isolés de la maladie, et d'autres manifestations, qui ne lui appartiennent pas. C'est ainsi que seront constatés avec une anormale fréquence chez les ascendants et collatéraux des maladies, des cancers et ulcères digestifs, des phénomènes neurologiques et psychopathiques, syndromes extra-pyramidaux, désordres psychiques, enfin une anomalie de la pigmentation cutanée.

Certains auteurs ont, avec STADLER, insisté sur la consanguinité des parents, fréquemment constatée.

Dans une même fratrie, plusieurs en-

fants peuvent être atteints : plus curieux encore seront les cas observés sur plusieurs générations d'une même famille. Mais la transmission se fait sur le mode récessif, donc la transmission directe de parent à enfant paraît exceptionnelle.

Dans la famille observée et suivie par F.J. CURRAN, cinq enfants sur six étaient atteints de dégénérescence hépatolenticulaire. Suivie pendant plus de vingt ans, cette série de malades ne donnait plus que deux survivants, deux jumelles âgées de 34 ans. Le dernier enfant de cette fratrie, indemne de dégénérescence hépatolenticulaire, était atteint de débilité mentale. Chez les deux malades encore en vie, la durée de la maladie constatée était de 21 ans.

La série de HEUYER et collaborateurs concernait des recherches génétiques sur quatre générations et 63 membres de la famille d'une malade. Aucun de ces sujets ne présentait l'affection, et deux seulement ont donné un taux anormalement élevé de cuivre dans le sang, et trois fois un taux subnormal. Pour l'auteur, chacun des symptômes pourrait représenter une dysgénésie héréditaire distincte, la dégénérescence hépatolenticulaire typique n'étant réalisée que lorsque tous les facteurs pathologiques apparaissent associés chez un même sujet et s'extériorisent sous l'influence des incitations dues à la vie elle-même.

BOUDIN et PEPIN ont complété leurs observations de recherches génétiques. L'enquête familiale entreprise par eux s'est révélée négative et a confirmé la nature sporadique d'un premier cas.

Dans une autre observation, par contre, la forme familiale était apparente : trois formes neurologiques typiques sur une fratrie de cinq membres. En outre, chez les deux frères indemnes apparemment, il existait des lésions hépatiques discrètes mais certaines à la ponction-biopsie, une pigmentation cutanée, une hypercuprurie et une hyperaminoacidurie. Chez une nièce et une fille de la malade, il existait une hyperaminoacidurie isolée.

Une troisième observation de BOUDIN et PEPIN enfin était également du type familial, avec des antécédents familiaux chargés du côté paternel : 8 cancers dont 6 digestifs, 2 psoriasis, 2 gouttes dont l'une avec ulcère duodénal. Enfin la malade elle-même, considérée comme un cas sporadique puisqu'il n'existait pas de dégénérescence hépatolenticulaire véritable chez ses ascendants et collatéraux; on trouvait en outre un psoriasis et un ulcère duodénal. La fille de la malade, âgée de dix huit mois, a présenté une hyperaminoacidurie isolée.

Lorsque l'attention est attirée sur un groupe familial de sujets, par suite de la présence, parmi eux, d'un cas de dégénérescence hépatolenticulaire, la recherche systématique met donc en évidence soit un démembrement des signes retrouvés isolément ou groupés en petit nombre chez un certain pourcentage des membres de la famille, soit un stigmate biologique, soit encore des formes frustes et inapparentes de la maladie, peut-être stade précoce influençable par un traitement approprié. On arrive alors à la question : ne pourrait-on dépister très précocement l'anomalie métabolique, avant

qu'elle ait entraîné la constitution de lésions et de perturbations fonctionnelles irréversibles ? Autrement dit, au traitement palliatif actuel, n'y a-t-il pas lieu d'adjoindre un traitement préventif, à mettre en oeuvre dès qu'un stigmate clinique, anatomopathologique, ou biologique apparaît, en particulier dans l'entourage familial d'un malade ?

Passons maintenant à l'étude du syndrome métabolique, biologique, qui est à la base même de la maladie qui nous occupe et qui en est un des caractères les plus nets.

- IV -

ETUDE METABOLIQUE

-:-

Les troubles de la fonction hépatique ne sont pas forcément apparents chez les malades atteints de dégénérescence hépatolenticulaire ; mais chaque fois qu'ils sont recherchés, soit sous une forme anatomopathologique, par ponction biopsie du foie, soit par les dosages de l'acido-aminurie et de l'acido-aminoacidurie, par l'étude du métabolisme du cuivre, ils se font jour, plus ou moins accentués.

C'est ainsi que DEPUY et ses collaborateurs ont étudié le comportement du foie dans deux cas de dégénérescence hépatolenticulaire. Ces auteurs ont souligné que la maladie comportait classiquement, dans ses formes chroniques, un syndrome hépatique constant, mais moins accusé que dans les formes aiguës ou subaiguës de l'enfant. Cette participation hépatique a été étudiée chez deux malades par des "instantanés" et par des ponctions biopsies répétées. L'altération fonctionnelle est parcellaire et inconstante, ce qui confirme la latence attribuée à la cirrhose de Wilson. Du point de vue ana-

tomique, des lésions ont été retrouvées dans les deux cas : soit à type de sclérose modérée progressivement extensive, soit à type de sclérose annulaire avec nodules d'hyperplasie cellulaire.

Deux cas frappant une soeur et un frère ont été rapportés par NAYRAC et collaborateurs, avec ponction biopsie du foie et étude des acides aminés. Le tableau anatomoclinique était caractéristique chez les deux malades. L'atteinte histologique du foie, étudiée d'après la ponction biopsie, a pu être établie avec netteté, mais elle était différente. Chez la fille, les lésions portaient avec prédominance sur le tissu interstitiel, qui était hypertrophié. Chez le garçon, les cellules hépatiques étaient le siège d'une surcharge graisseuse avec des signes biologiques d'insuffisance hépatique. La chromatographie des urines devait montrer une forte amino-acidurie avec importante quantité de cystine et de diaminés.

On sait que dans la dégénérescence hépatolenticulaire, il existe essentiellement deux anomalies biologiques traduisant des troubles métaboliques :

- une hyperaminoacidurie ;
- une rétention du cuivre dans l'organisme.

La notion d'hyperaminoacidurie est récente, puisque ce n'est qu'en 1948 que UZMAN et ses collaborateurs l'ont établie. Les taux sont souvent très élevés, faisant passer le taux normal de 100 à

300 mg par vingt quatre heures, à des chiffres allant jusqu'à 800 et même 1200 mg pour la même période. Ainsi, de 10 à 15 % de l'azote urinaire total sont représentés par ces acides aminés qui, chez le sujet normal, ne constituent que 3 pour 100 environ de l'élimination azotée urinaire. Dans l'affection qui nous occupe, et contrairement à d'autres formes d'hyperaminoaciduries, l'élévation est globale, généralisée, c'est-à-dire qu'elle porte sur tous les acides aminés présents normalement dans le sang. Cependant, lorsqu'on étudie les urines à la chromatographie, on voit que cette élévation n'est pas uniforme pour tous les acides aminés, dont certains sont à peine augmentés, alors que d'autres atteignent des taux extrêmement élevés. Nous avons indiqué que l'unanimité n'était pas faite ni sur les chiffres en mg atteints par les acides aminés éliminés en excès dans les urines, ni même sur les acides aminés qui subissaient le plus cette élévation. Il semble cependant que l'élévation porte surtout sur les acides glutamiques et aspartiques, sur la cystine, la lysine, l'arginine. Les acides aminés libres en excès s'accompagnent souvent d'une augmentation accentuée des peptides.

La glande hépatique est le siège de la désamination des acides ; on a cependant avancé l'hypothèse que l'hyperaminoacidurie de la D.H.L. était indépendante de la lésion hépatique, puisque ce trouble biologique était constaté dans les formes neurologiques pures. Mais nous avons également recueilli l'opinion selon laquelle l'atteinte du foie était toujours la première en date, la grande responsable des troubles métaboliques et de leur

retentissement neurologique, même si la lésion hépatique demeurerait latente, inapparente. On ne peut donc pas admettre qu'en l'absence d'altérations importantes des fonctions hépatiques, l'hyperaminoacidurie relève d'un facteur extra-hépatique. Par ailleurs, nous avons également vu qu'il fallait une insuffisance hépatique extrêmement avancée, estimée à 90 % pour que la désamination n'ait plus lieu. Bien des obscurités persistent donc sur les rapports de causalité ou de dépendance entre l'insuffisance hépatique et l'hyperaminoacidurie.

Pour certains, l'hyperaminoacidurie doit être la cause et non la conséquence du trouble hépatique, car dans les formes neurologiques si l'acidoaminoacidurie est augmentée, l'acidoaminoacidémie reste normale. Dans les grandes insuffisances hépatiques en dehors de la D.H.L., l'augmentation porte à la fois sur le taux sanguin et sur le taux urinaire des acides aminés.

BOUDIN et PEPIN sont ainsi arrivés à la conclusion que :

"Loin d'en être la conséquence directe, il est vraisemblable que l'hyperaminoacidurie intervient à l'origine de la cirrhose hépatique de la D.H.L. qui constituerait ainsi, du moins en partie, une cirrhose nutritionnelle."

Ainsi on est arrivé à la conception moderne selon laquelle l'hyperaminoacidurie était d'origine non pas hépatique mais rénale, et relevait d'une anomalie congénitale des tubes contournés, incapables d'assurer une réabsorption correcte des acides aminés. Cette hypothèse trouve

des arguments dans la présence possible d'autres témoins d'un trouble de la réabsorption tubulaire, telles la glycosurie rénale, l'hyperphosphaturie (COOPER).

On arrive alors à admettre que dans la dégénérescence hépatolenticulaire, l'hyperaminoacidurie serait comparable à la forme rénale présente dans le syndrome de Toni-Debré-Fanconi, qui peut s'accompagner d'atteinte hépatique, et dans la cystinurie.

STEIN et ses collaborateurs ont étudié parallèlement chez les mêmes malades les taux urinaire et sanguin des acides aminés considérés globalement et isolément. Les amino-acides conjugués ont été trouvés chez leurs malades à des taux doubles de ceux des sujets normaux. Les acides libres sont augmentés dans des proportions beaucoup plus fortes. Chez les sujets normaux, l'aminoacidurie se montre pratiquement insensible aux variations de la ration protidique de l'alimentation, alors que dans la dégénérescence hépatolenticulaire, l'aminoacidurie reflète les quantités de protéines ingérées : ce qui indique que l'aminoacidurie de la dégénérescence hépatolenticulaire est la conséquence d'une lésion rénale. Mais, toujours pour STEIN, ce symptôme doit être secondaire à quelque autre trouble pouvant bien être en rapport avec le métabolisme du cuivre. Mais il faudra retenir que les concentrations d'acides aminés urinaires déterminées chez un groupe de malades atteints de D.H.L. vont largement dépendre et du degré évolutif de la maladie, et de la composition protidique du régime alimentaire.

En ce qui concerne les troubles du métabolisme du cuivre, qu'ont établis CUMINGS et collaborateurs, ils aboutissent à la rétention de ce métal dans l'organisme.

Les troubles du métabolisme du cuivre sont connus ou au moins soupçonnés depuis 1922 avec SIEMERLING ; on connaissait déjà l'existence de syndromes neurologiques avec atteinte des noyaux gris centraux au cours d'intoxications métalliques accidentelles, manganèse en particulier ; la pigmentation cutanée et viscérale observée dans la dégénérescence hépatolenticulaire évoque bien la surcharge métallique, en particulier au niveau de la cornée.

C'est au niveau de la glande hépatique que la rétention du cuivre est intense, et beaucoup plus élevée que dans la cirrhose bronzée ou les cirrhoses banales. On trouve également cette accumulation métallique au niveau des noyaux gris centraux, dans le segment de cornée présentant l'anneau si caractéristique, et même spécifique de la D.H.L.

Il y a donc rétention tissulaire de cuivre, ce qui s'affirme encore dans les dosages biologiques des humeurs organiques. La cuprémie est généralement augmentée, mais de façon modérée ; les taux normaux de 90 à 150 gamma % passeront à 150 ou 200 gamma %.

BOUDIN et PEPIN ont constaté chez deux de leurs malades une hypercuprémorrhée beaucoup plus intense : 50 et 54 gamma pour 100 au lieu des taux normaux de 10 à 15 gamma pour 100. Mais surtout, le taux urinaire en cuivre est très élevé.

alors que normalement on peut dire que l'excrétion urinaire de ce métal est vraiment accessoire. MANDELBROTE a été le premier à signaler cette hypercuprurie chez un sujet atteint de dégénérescence hépatolenticulaire, et qui en fait devait servir de témoin à des dosages de cuivre urinaire faits dans la sclérose en plaques. L'hypercuprurie de la D.H.L. fut confirmée par PORTER, et constatée comme étant permanente et extrêmement élevée, puisqu'elle représente 10 à 20 fois la limite supérieure de la normale. Le chiffre normal étant de 50 gamma par 24 heures, on a trouvé des taux de 1,23 et de 3,8 mg par 24 heures. Et cependant, les taux de cuivre dans la bile, voie principale d'excrétion de ce métal, demeurent normaux et nullement diminués.

On est donc devant une situation anormale, à savoir une rétention tissulaire anormalement élevée de cuivre, une excrétion urinaire extrêmement augmentée, et une élimination bilio-digestive de ce métal pratiquement normale.

D'où vient alors cette hypercuprurie ? Est-elle liée à l'hyperaminoacidurie et provient-elle, elle aussi, d'un trouble de la réabsorption tubulaire ?

On a récemment établi que la rétention tissulaire du cuivre devait être rattachée à la carence du plasma en un composé cuproprotidique sérique (HOLMBERG 1948), caeruloplasmine, alpha globuline d'un poids moléculaire de 151.000 et qui contient huit atomes de cuivre par molécule et 0,35 pour 100 de cuivre. Dans les conditions normales, le taux plasmatique est de 30 mg par 100 cm³, le composé

cuproprotidique représentant 0,5 % de l'ensemble des protéines plasmatiques. Le composé se comporte comme une oxydase vraie et la capacité d'oxydation du sérum apparaît comme proportionnelle au taux de cuprémie et de caeruloplasminémie. La caeruloplasmine est pour HOLMBERG un enzyme oxydant essentiel du plasma, la principale cuproprotéine sérique chez l'homme, la principale forme de transport du cuivre dans l'organisme.

Les diverses méthodes de mesure du taux de caeruloplasmine, spectrophotométrie, immunochimie, ont montré que chez les sujets normaux comme chez les cirrhotiques, les taux de caeruloplasmine étaient de 6 à 8 fois plus élevés que chez les malades atteints de dégénérescence hépatolenticulaire. Dans cette maladie, le taux plasmatique de cet enzyme est extrêmement abaissé. Et pourtant, il existe une hypercuprémie, qui, dépassant de loin les possibilités de fixation de la caeruloplasmine présente dans le plasma, doit bien être en rapport avec d'autres protéines plasmatiques non spécifiques (albumine, acides aminés libres).

Si alors les taux de caeruloplasmine précèdent des acides aminés libres, il n'est plus surprenant de voir qu'à l'hypercuprurie s'ajoute simultanément l'hyperaminoacidurie. Les taux de caeruloplasmine pourraient également précéder de la sidérophiline, ce qui expliquerait l'hyposidérémie habituellement observée chez ces malades.

Plus difficile, par contre, est l'explication de la coexistence d'une hypercuprurie et d'une rétention tissulaire de cui-

vre. Il faudrait alors admettre que l'absorption intestinale de cuivre est augmentée, la caeruloplasmine étant chez le sujet normal le régulateur de cette absorption. En cas de dégénérescence hépatolenticulaire, la caeruloplasmine est insuffisante, comme l'est par conséquent sa fonction puisqu'elle est retenue par les protéines plasmatiques non spécifiques, qui, elles, vont régler l'absorption du cuivre.

Le problème étiopathogénique se déplace alors sans se résoudre ; si vraiment c'est une carence en caeruloplasmine qui est à l'origine de la dégénérescence hépatolenticulaire, d'où provient cette carence ? Peut-être est-elle congénitale, ce qui donne à la D.H.L. des parentés étiopathogéniques - dans leur mécanisme plus que dans leur essence - avec l'hémophilie, qui provient, elle aussi, d'une carence congénitale en protéine plasmatique spécifique.

Donc, deux anomalies métaboliques sont présentes dans la D.H.L. : l'hyperaminoacidurie par trouble de la réabsorption tubulaire des acides aminés ; un trouble du métabolisme du cuivre, hypercuprurie et hyperaminoacidurie et rétention tissulaire de cuivre.

Mais il reste à relier ces deux troubles métaboliques aux phénomènes anatomocliniques observés dans l'affection qui nous occupe.

On a considéré l'atteinte du foie comme une cirrhose nutritionnelle, par déperdition chronique rénale des acides aminés, et comme une cirrhose toxique, par sur-

charge cuprique (BOUDIN et PEPIN).

Quant aux lésions cérébrales de la maladie, elles semblent bien directement secondaires à la surcharge en cuivre des tissus nerveux, surcharge constatée dans les examens anatomopathologiques. La nature toxique des lésions paraît probable d'après les aspects histologiques et topographiques des lésions, à rapprocher des encéphalopathies carentielles, toxiques et anoxiques.

Ainsi, la dégénérescence hépatolenticulaire paraît bien devoir être nosologiquement isolée par le trouble du métabolisme du cuivre, le trouble du métabolisme des acides aminés, l'atteinte hépatique, la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer. Nous avons vu que l'on avait cherché à détacher des formes abdominales pures, des formes neurologiques pures, avec un foie indemne. Mais en réalité, la latence de l'insuffisance hépatique fait considérer à tort l'intégrité du foie ; l'atypie des signes neurologiques et histologiques, la possibilité d'une absence de l'anneau de Kayser-Fleischer, signalés dans certaines observations, posent le problème de la réalité de la D.H.L. dans ces cas.

- V -

DIAGNOSTIC

--:-

Pour que l'on puisse affirmer la réalité de la dégénérescence hépatolenticulaire, il faut que soient associés :

- les manifestations neurologiques ;
- la cirrhose hépatique ;
- l'anneau de Kayser-Fleischer.

Cette triade peut s'échelonner dans le temps, mais sans elle, il devient délicat de parler de dégénérescence hépatolenticulaire.

On peut en effet trouver le même syndrome neurologique dans d'autres états anatomopathologiques, Parkinson post-encéphalitique, séquelles d'ictère nucléaire, état marbré du striatum ;

On peut trouver un syndrome lenticulaire de type Wilson, de type pseudo-sclérose, en dehors de la dégénérescence hépatolenticulaire.

Il faut donc la triade clinique, et aussi le syndrome biologique signant le trouble du métabolisme du cuivre et le trouble du métabolisme des acides aminés.

BOUDIN et PEPIN considèrent que le traitement d'épreuve par le B.A.L. peut être utilisé comme décisif dans le diagnostic de la dégénérescence hépatolenticulaire.

RAVIN vient de décrire un test rapide destiné au diagnostic de la D.H.L. Il s'agit uniquement de rechercher si l'état pathologique en cause comporte une activité sérique d'oxydase du cuivre anormalement basse. Une détermination calorimétrique simple, rapide, précise, est proposée, utilisable par tout laboratoire bien équipé. Le test est basé sur la présence du paraphénylène diamine oxydase dans le sérum. L'activité de ce composé est calculée d'après le spectre d'absorption du sérum et de la paraphénylène diamine placés ensemble à l'étuve pendant une heure.

- VI -

ESSAIS THERAPEUTIQUES

-:-

Il semble que le seul traitement symptomatique efficace sur les phénomènes neurologiques de la dégénérescence hépatolenticulaire soit actuellement le Dimer-caprol, ou B.A.L. Administré à dose appropriée et à intervalles réguliers, le B.A.L. atténue le tremblement et la rigidité et améliore ainsi les fonctions motrices.

Le traitement agit comme il le fait dans les intoxications, en déplaçant la surcharge des tissus, ici en cuivre. Les premiers essais furent entrepris par CUMMINGS et collaborateurs, qui donnèrent le B.A.L. en courtes séries espacées. L'effet se traduit par une élévation de la cuprémie et de la cuprurie, ce qui traduit bien la mobilisation du cuivre en excès dans les tissus. Cette augmentation de l'élimination du cuivre est rapide, elle atteint son maximum en deux ou trois jours, moment auquel la cuprurie a souvent triplé ou quadruplé par rapport aux chiffres initiaux. Il se produit donc une véritable décharge rénale suivie d'une baisse de la cuprurie et d'une di-

minution plus discrète de la cuprémie, baisses qui se maintiennent pendant quelques jours après la fin du traitement. A la reprise de celui-ci, les effets sont moins marqués.

Il est curieux de constater que les cures de B.A.L. entraînent des modifications biochimiques constantes et comparables d'un cas à l'autre, alors que la réponse clinique diffère beaucoup plus d'un malade traité à l'autre.

On injectera par voie intra-musculaire des doses de l'ordre de 600 mg par jour en trois fois pendant deux jours, puis la dose sera ramenée à 400 mg par jour en deux injections pendant deux autres jours, et enfin 200 mg par jour pendant encore deux jours. L'injection doit être profonde, dans le massif fessier ; elle est généralement douloureuse, et déclenche parfois de l'excitation (BOUDIN et PEPIN) qui paraît correspondre à une aggravation des troubles psychiques de la dégénérescence hépatolenticulaire sous l'effet de la mobilisation du cuivre.

On passe alors à un traitement d'entretien sous la forme de 200 mg de B.A.L. deux ou trois fois par semaine pendant deux ou trois mois de suite. Cette technique a également été appliquée d'emblée.

Les résultats sont variables ; parfois le syndrome neurologique régresse notablement, voire complètement, tandis que la fonction hépatique s'amende. Mais à la longue, on voit l'effet thérapeutique s'épuiser, et le malade retourne à l'état antérieur.

Dans d'autres cas, le traitement n'a qu'une action partielle, par exemple sur la symptomatologie neurologique mais non sur les phénomènes psychiques. L'amélioration obtenue dans la grande majorité des cas n'est jamais complète ni surtout définitive. Les succès, certains, du B.A.L. ne sont donc que transitoires et partiels, car ils ne concernent que le syndrome biochimique. Certes, une amélioration humorale entraîne l'amélioration clinique, mais dès le retour aux taux métaboliques pathologiques antérieurs, le tableau s'aggrave à nouveau. Dans les cas les plus favorables, tout se passe comme si l'effet thérapeutique s'épuisait. On ne peut donc même pas considérer le traitement comme un palliatif comparable, par exemple, à l'insulinothérapie du diabète.

Aussi WARNOCK et NEILL ont-ils cherché à intervenir précocement, avant la constitution du syndrome neurologique, et ils ont ainsi obtenu un résultat favorable. Mais avant de généraliser, il faudra accumuler et prolonger de telles observations.

Il s'agit ici d'un garçon de seize ans, seul survivant et dernier-né d'une famille de trois enfants. L'aînée a succombé à l'âge de 11 ans à une défaillance aiguë jaune du foie, ictère et ascite. Le second enfant, un garçon, est mort à 21 ans après une maladie prolongée débutant par une ascite à l'âge de neuf ans, puis des anomalies neurologiques à 14 ans, se terminant en troubles extra-pyramidaux, moteurs, avec contractures, dysphagie, anarthrie.

Le malade, objet de l'observation des auteurs était né en 1937, apparemment normal ; à l'âge de trois ans, le foie est gros et sensible pendant un an , avec selles liquides et muco-sanglantes, anorexie, pyrexie. L'anneau de Kayser-Fleischer bilatéral est constaté en mars 1948 alors que l'enfant avait 10 ans et huit mois. Un mois plus tard apparaissent de l'ascite, de l'oedème des membres inférieurs, des perturbations des examens fonctionnels du foie, une anémie microcytaire. Un régime riche en protides, les vitamines A, B, C, K, B12 sont sans action nette. On constate alors des troubles du métabolisme du cuivre, avec une hypercuprémie à 200 microgrammes par 100 cm³, une hypercuprurie à 22-32 microgrammes. On donne une dose de 200 mg de B.A.L. en traitement d'épreuve, ce qui élève l'excrétion de cuivre. On répète le traitement : 400 mg par voie intra-musculaire à quatre heures d'intervalle le premier jour, puis à douze heures d'intervalle pendant trois jours, enfin une fois par jour pendant encore quatre à six jours. Après quatre ans de traitement par le B.A.L., tout signe de trouble fonctionnel du foie a pratiquement disparu, et le syndrome neurologique continue à ne pas apparaître.

En assurant ainsi de façon permanente une forte élimination de cuivre, on arrive donc à maintenir un malade en bon état fonctionnel et l'on évite l'apparition des lésions organiques secondaires aux troubles métaboliques.

Un tel essai est évidemment des plus intéressants, et demande à être répété dans tous les cas décelés précocement, par les

perturbations hépatiques, mais avant la constitution du syndrome neurologique.

°°

La question de la dégénérescence hépatolenticulaire est donc encore pleine d'incertitudes, voire d'inconnues. Sur le plan pratique, thérapeutique, on ne dispose encore que de moyens palliatifs mais dont les effets semblent, dans certains cas, intéressants puisqu'ils peuvent assurer un état satisfaisant pendant plusieurs années, voire même prévenir l'apparition du syndrome neurologique complémentaire.

—:—

- VII -

CONCLUSIONS

- 0 -

I.- Parmi les états dominés par une augmentation de l'élimination urinaire des acides aminés libres, il faut faire une place à part à une entité nosologique bien définie, quoique de symptomatologie polymorphe : la dégénérescence hépatolenticulaire, héréditaire et familiale, dominée par des troubles métaboliques portant sur les acides aminés libres et le cuivre, par des manifestations d'insuffisance hépatique, et caractérisée par l'apparition de l'anneau cornéen de Kayser-Fleischner.

II.- Les divers éléments de cette affection peuvent se retrouver isolément soit chez le malade, soit chez ses collatéraux, ascendants et descendants. La transmission de la maladie paraît récessive, et pour porter le diagnostic, il faut rechercher les différents symptômes anatomocliniques et biochimiques chez le malade, mais aussi dans son milieu familial ; les cas sporadiques sont plus rares que les cas familiaux.

III.- Le mécanisme étiopathogénique de la dégénérescence hépatolenticulaire reste discuté ; l'hyperaminoacidurie,

considérée d'abord comme étant d'origine hépatique, est actuellement considérée comme rénale, par anomalie de l'absorption tubulaire des acides aminés libres. Les formes incomplètes de la maladie empêchent d'affirmer que l'atteinte hépatique est vraiment primitive ; cependant les symptômes neurologiques sont nettement en rapport avec la rétention tissulaire excessive de cuivre.

IV.- Le traitement par le B.A.L., qui mobilise les réserves excessives de cuivre dans les tissus, entraîne généralement une amélioration biochimique et secondairement clinique. Mais l'effet est transitoire, et surtout s'épuise à la répétition des cures. On a cependant pu obtenir des améliorations de plusieurs années. Entrepris précocement, avant l'apparition du syndrome neurologique, le traitement par le B.A.L. a réussi pendant des années à rétablir un équilibre métabolique satisfaisant et à s'opposer à l'apparition des signes neuropsychiques. Mais le traitement curatif de la maladie reste encore à trouver.

- : -

Vu :
Le Président :
signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VIII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- H. AZIMA, A. RICHMAN
Alteration of copper metabolism in
chlorpromazine treated cases
Arch. Neurol. LXXV p. 163-166 fév. 1955
- A.G. BEARN, H.G. KUNKEL
Genetic and biochemical aspects of
Wilson's disease
Am. Journ. Med. XV p. 442 1953
Abnormalities of copper metabolism
in Wilson's disease
J. clin. Invest. XXXIII p. 400-409
mars 1954
- C. BISHOP, W.T. ZIMDHAN, J.H. TALBOTT
Uric acid in two patients with Wilson's
disease (hepatolenticular degenera-
tion)
Proc. Soc. Exp. biol. Med. LXXXVI
p. 440-444 juil. 1954
- G. BOUDIN, B. PEPIN
La dégénérescence hépatolenticulaire
nouvelle affection métabolique
Presse Méd. LXII p. 243-245 17 fév.
1954

R. DUPUY, P. VIVIEN, B. PEPIN

A propos de quelques explorations
hépatiques dans la dégénérescence
hépato-lenticulaire

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris

4 mars 1955

E.C. FRANKLIN, A. BAUMAN

Liver dysfunction in hepatolenticular
degeneration,

review of 11 cases

Am. Journ. Med. XV p. 450-458 oct.

1953

J.G. GREENFIELD

Is hepatolenticular degeneration a
clinicopathological entity ?

Proc. Roy. Soc. Med. XLVI p. 150-152

fév. 1954

G. HEUYER, A. BAUDOUIN, H. AZIMA et coll.

Maladie de Wilson (recherches géné-
tiques, cliniques, métaboliques chez
soixante membres d'une même famille)

Revue Neurol. LXXXIX p. 165-181

3 nov. 1953

A.M. LARMANDE, A. MARGAILLAN

Syndrome de Westphal-Strümpell et
anneau de Kayser-Fleischer

Soc. Méd. Hôp. Alger 15 fév. 1955

B.W. LICHTENSTEIN, I. GORE

Wilson's disease, chronic form

Clinical, pathological observations
in a brother and sister

Arch. Neurol. LXXIII p. 13-21

janv. 1955

LOISEAU

Les affections hépatolenticulaires

Thèse de Bordeaux 1955

W.B. MATTHEWS

Absorption and excretion of radio-
scope in hepatolenticular degeneration
(Wilson's disease)

J. Neurol. XVII p. 242-246 nov.1954

NAYRAC, HOUCKE, BIZERTE, RABACHE

Dégénérescence hépatolenticulaire
chez le frère et la soeur. Biopsie
du foie : étude des acides aminés
Soc. Fr. Neurol. 6 déc. 1951

B. PEPIN

La dégénérescence hépatolenticulaire,
nouvelle affection métabolique

Thèse de Paris 1953

Signification clinique de l'hyperami-
noacidurie

Presse Méd. LXIV p. 2091-2094 15 déc.
1956

A. PLECHET

Nouveaux documents sur la maladie
de Wilson

Presse Méd. LXI p. 1220 26 sept. 1955

M. POLONOVSKI, SHAPIRA

Anomalies du métabolisme des amino-
acides

Pathol. Chim. I p. 705-719 1952

Masson éd. Paris

RAVIN

Rapid test for hepatolenticular
degeneration

Lancet I p. 726 1956

J.D. SPILLANE

Aminoaciduria and copper metabolism
in lenticular nucleus degeneration

Journ. Clin. Path. V p. 16-24 fév.
1952

- W.H. STEIN
Aminoacid content of blood and urine
in Wilson's disease
Journ. Clin. Invest. XXXIII p. 410-419
mars 1954
- F.L. SULLIVAN
Wilson's disease (hepatolenticular
disease) Family study
Arch. Neurol. LXIX p. 756-760 juin
1953
- L. UZMAN
Aminoaciduria in hepatolenticular
degeneration (Wilson's disease)
Am. J. Med. Sc. CCXV p. 599 1948
CCXXIII p. 392 1952, CCXXVI p. 645 1953
- C.G. WARNOCK
Hepatolenticular degeneration
J. Neurol. XVII p. 70-74 1954
- S.A.K. WILSON
Progressive lenticular degeneration:
a familial nervous disease associa-
ted with cirrhosis of the liver
Brain XXXIV p. 295 1912.

TABLE DES MATIERES

- : -

	Pages
I.- Avant-Propos	13
II.- La place de la D.H.L. dans les hyperaminoaciduries	18
III.- Etude anatomoclinique	23
IV.- Etude métabolique	30
V.- Diagnostic	40
VI.- Essais thérapeutiques	42
VII.- Conclusions	47
VIII.- Bibliographie	49

- : -

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

